



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و اثرات ضد میکروبی
محلول، میکروامولسیون و نانوامولسیون تیمول

توسط:

فاطمه زنگنه

اساتید راهنما:

دکتر مهدی انصاری

دکتر فریبا شریفی فر

دکتر محمدحسن مصحفی



Kerman University of Medical Science

Faculty of Pharmacy

Pharm. D Thesis

Title:

Formulation, physicochemical characterization and antimicrobial effects of thymol solution, microemulsion and nanoemulsion

By

Fatemeh Zangeneh

Supervisors:

Dr. Mehdi Ansari

Dr. Fariba Sharififar

Dr. Mohamadhasan Moshafi



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده داروسازی

اظہارنامہ

اینجانب: غلامرضا زینب با شماره دانشجویی: ۹۲۲۶۱۳۰۸۱ متعهد می‌شوم

موارد مذکور در این پایان‌نامه تحت عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکی و شیمیایی و اثرات فیزیکی و سمی محلول
مکمل دارویی و نانوذرات پلیمری

به راهنمایی: سرکار خانم دکتر/جناب آقای دکتر محمد رضا زینب حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و زیر نظر استادان (راهنما، همکار و مشاور) تهیه شده است و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. کلیه مطالبی که از منابع دیگر در این پایان‌نامه مورد استفاده قرار گرفته، با ذکر مرجع مشخص شده است.

تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه (شامل فرمول‌ها، توابع کتابخانه‌ای، نرم‌افزارها، سخت‌افزارها و مواردی که قابلیت ثبت اختراع دارد) متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. همچنین کلیه حقوق مربوط به چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه، اقتباس و نظائر آن در محیط‌های مختلف اعم از الکترونیکی، مجازی یا فیزیکی برای دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان محفوظ می‌باشد. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

بدینوسیله تایید می‌گردد که نظرات داوران در جلسه دفاع طبق صلاحدید استاد راهنمای اول در متن پایان‌نامه اعمال گردیده است.

نام دانشجو:

غلامرضا زینب

تاریخ و امضاء:

۱۳۹۹/۱۱/۱۵

نام استاد راهنمای اول:

محمد رضا زینب

تاریخ و امضاء:

۱۳۹۹/۱۱/۱۵

خلاصه

مقدمه: استفاده از گیاهان دارویی در موارد متعدد حوزه سلامت و از جمله در ضدعفونی‌کننده‌ها قدمتی طولانی دارد. در میان ترکیبات فراوانی که در گیاه آویشن یافت می‌شود تیمول یکی از شاخص‌ترین آنهاست که در این تحقیق استفاده شده است. ضدعفونی‌کننده‌ها مواد شیمیایی هستند که جهت کشتن یا غیرفعال کردن میکروارگانیسم‌ها روی سطوح بی‌جان کاربرد دارند. در این مطالعه فرمولاسیون‌های متعددی از محلول، نانوامولسیون و میکروامولسیون تهیه و خواص فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون‌های تهیه‌شده به منظور انتخاب و ارائه بهترین فرمولاسیون انجام شد.

روش‌ها: در این پژوهش یازده فرمولاسیون محلول حاوی تیمول، همچنین هشت فرمولاسیون میکروامولسیون و بیست‌وسه فرمولاسیون نانوامولسیون حاوی تیمول با اجزای مختلف تهیه گردید و خصوصیات ظاهری و فیزیکی، اندازه ذره‌ای، پایداری شیمیایی و آزادسازی دارو با استفاده از سل‌فرانز و غشاء سلوفان مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: در این مطالعه از چهل‌ویک فرمولاسیون تهیه شده پس از انجام ارزیابی‌های ظاهری و آزمون‌های پایداری فرمولاسیون F9 از محلول‌های حاوی تیمول، F4 از فرمولاسیون‌های میکروامولسیون، F23 از فرمولاسیون‌های نانوامولسیون، مناسب‌تر از بقیه تشخیص داده شده و در مراحل بعدی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که این فرمولاسیونها از نظر ظاهری و فیزیکی از شرایط قابل‌قبولی برخوردار بوده و فرمولاسیون نانوامولسیون و میکروامولسیون دارای اندازه ذرات در حد نانو می‌باشند. فرمولاسیون‌های منتخب پایداری مناسبی داشته و نتایج آزادسازی فرمولاسیون‌های نانوامولسیون و میکروامولسیون نشان دهنده روند آزادسازی کندتر با مکانیسم متفاوت نسبت به محلول می‌باشد.

نتیجه گیری: تیمول به صورت محلول، میکروامولسیون و نانوامولسیون قابل تهیه بوده و به نظر می‌رسد

با توجه به شکل ظاهری، خصوصیات فیزیکی، پایداری و نحوه آزادسازی در انواع مصارف

ضد عفونی کننده از سطوح جاندار تا بی جان مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: تیمول، محلول، نانوامولسیون، میکروامولسیون، فرمولاسیون، خواص فیزیکوشیمیایی.

Abstract

Introduction: The use of herbal medicines has a long history in many areas of health, including disinfectants. Among the many compounds found in thyme, thymol is one of the most prominent ones used in this study. Disinfectants are chemicals used to kill or inactivate microorganisms on inanimate surfaces. In this study, several formulations of solution, nanoemulsion and microemulsion were prepared and physicochemical properties of the formulations were prepared in order to select and present the best formulation.

Methods: In this study, eleven solution formulations of thymol, eight microemulsion formulations containing thymol and twenty-three nanoemulsion formulations with different components were prepared. Appearance, physical properties, particle size, chemical stability and drug release were investigated using Franz diffusion cell and cellophane as membrane.

Results: In this study, forty-one formulations were evaluated regarding to physical properties and among each type of formulations including solution, microemulsion and nanoemulsion, three formulations consisting F9, F4 and F23, respectively, were found to be more suitable than the others and were examined in the next steps. The results showed that these formulations have acceptable conditions in terms of appearance and physical properties. Particle size determination in nanoemulsion and microemulsion formulations also showed the particle sizes in the range of nanometer. The selected formulations have good stability and the release results of nanoemulsion and microemulsion formulations show a slower release process with a different mechanism than the solution.

Conclusion: Thymol can be prepared as a solution, microemulsion and nanoemulsion and seems to be used in a variety of disinfectant applications from living to inanimate surfaces due to its appearance, physical properties, stability and release method.

Keywords: Thymol, Solution, Nanoemulsion, Microemulsion, Formulation, Physicochemical Properties.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
خلاصه	I.....
Abstract	III.....
فهرست مطالب	IV.....
فهرست جدول ها	IX.....
فهرست شکل ها	XII
فهرست نمودارها	XIII

فصل اول: مقدمه

۱-۱- پیشگفتار و هدف	۲
۲-۱- ضد عفونی کننده ها	۲
۱-۲-۱- ترکیبات ضد عفونی کننده طبیعی	۴
۳-۱- تیمول	۵
۱-۳-۱- تاریخچه	۵
۲-۳-۱- ساختار و خصوصیات فیزیکوشیمیایی و منابع گیاهی	۶
۳-۳-۱- کاربردهای تیمول در پزشکی و داروسازی	۸
۴-۱- محلول ها در داروسازی	۱۳.....
۵-۱- امولسیون ها در داروسازی	۱۵.....
۶-۱- میکرو امولسیون ها	۱۶.....
۱-۶-۱- معرفی	۱۶.....

- ۱۷-۶-۲- نحوه‌ی تهیه و تئوری‌ها.....۱۷
- ۱۷-۶-۳- کاربردها و خصوصیات.....۱۷
- ۱۸-۷-۱- نانوامولسیون‌ها.....۱۸
- ۱۹-۷-۱- روش‌های تولید و فرمولاسیون.....۱۹
- ۱۹-۷-۲- کاربردهای بالینی.....۱۹
- ۲۰-۸-۱- بررسی میزان عبور ماده‌ی مؤثره‌ی فرمولاسیون دارویی از پوست.....۲۰
- ۲۱-۹-۱- اثرات ضد میکروبی تیمول.....۲۱

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

- ۲۳-۱-۲- مواد مورد استفاده.....۲۳
- ۲۳-۲-۲- دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده.....۲۳
- ۲۴-۳-۲- شناسایی تیمول و بناسیکلودکسترین.....۲۴
- ۲۴-۴-۲- رسم منحنی استاندارد.....۲۴
- ۲۴-۴-۱- روش اسپکتروفتومتری برای تعیین طول‌موج جذبی تیمول.....۲۴
- ۲۴-۴-۲- رسم منحنی کالیبراسیون با روش اسپکتروفتومتری برای تعیین غلظت تیمول.....۲۴
- ۲۵-۵-۲- بررسی دقت روش.....۲۵
- ۲۵-۶-۲- بررسی صحت روش.....۲۵
- ۲۶-۷-۲- تهیه فرمولاسیون‌ها.....۲۶
- ۲۶-۷-۱- تهیه محلول تیمول.....۲۶
- ۲۶-۷-۱-۱- ساخت محلول تیمول.....۲۶

۲۷.....	۲-۷-۲- تهیه میکروامولسیون ها
۲۷.....	۲-۷-۲-۱- تهیه میکروامولسیون
۲۸.....	۲-۷-۳- تهیه نانوامولسیون تیمول
۲۸.....	۲-۷-۳-۱- ساخت نانوامولسیون تیمول
۲۹.....	۲-۸- تعیین خصوصیات ظاهری و فیزیکی
۲۹.....	۲-۹- تعیین میزان تیمول در فرمولاسیون ها
۳۰.....	۲-۱۰- تعیین اندازه ذره ای میکروامولسیون و نانوامولسیون های تیمول
۳۱.....	۲-۱۱- بررسی پایداری فرمولاسیون های تیمول
۳۱.....	۲-۱۲- بررسی میزان آزادسازی دارو
۳۳.....	۲-۱۳- بررسی کینتیک آزادسازی دارو
۳۴.....	۲-۱۴- بررسی اثرات ضد میکروبی

فصل سوم: نتایج

۳۶.....	۳-۱- نتایج مربوط به طیف FTIR تیمول و بتاسیکلودکستین
۳۸.....	۳-۲- نتایج مربوط به طیف اسپکتروفتومتری محلول هیدرو الکلی تیمول
۳۸.....	۳-۲-۱- نتایج بررسی رسم منحنی کالیبراسیون محلول هیدرو الکلی تیمول
۳۹.....	۳-۳- بررسی دقت روش
۴۰.....	۳-۳-۱- دقت در یک روز
۴۰.....	۳-۳-۲- دقت در روزهای مختلف
۴۱.....	۳-۴- بررسی صحت روش

۳-۵- بررسی خصوصیات ظاهری و فیزیکی فرمولاسیون‌های محلول، میکروامولسیون و

نانوامولسیون ۴۱

۳-۶- نتایج آزمایش تعیین اندازه ذره‌ای ۴۳

۳-۷- نتایج بررسی پایداری ۴۵

۳-۷-۱- نتایج بررسی پایداری محلول تیمول ۰/۱ درصد در دمای آون ۴۰ درجه سانتی‌گراد و

رطوبت نسبی ۷۵ درصد ۴۵

۳-۷-۲- نتایج بررسی پایداری محلول تیمول ۰/۱ درصد در دمای محیط (۱۵ تا ۲۵ درجه

سانتی‌گراد) ۴۵

۳-۷-۳- نتایج بررسی پایداری محلول تیمول ۰/۱ درصد در دمای یخچال (۲ تا ۸ درجه

سانتی‌گراد) ۴۶

۳-۷-۴- نمودار مربوط به بررسی پایداری محلول تیمول در سه دمای یخچال، محیط و آون ۴۰

درجه سانتی‌گراد ۴۶

۳-۷-۵- نتایج بررسی پایداری فرمولاسیون میکروامولسیون تیمول ۰/۱ درصد در دمای آون ۴۰

درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۷۵ درصد ۴۷

۳-۷-۶- نتایج بررسی پایداری فرمولاسیون میکروامولسیون تیمول ۰/۱ درصد در دمای محیط

(۱۵ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد) ۴۷

۳-۷-۷- نتایج بررسی پایداری فرمولاسیون میکروامولسیون تیمول ۰/۱ درصد در دمای یخچال

(۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد) ۴۸

۳-۷-۸- نمودار مربوط به بررسی پایداری میکروامولسیون تیمول در سه دمای یخچال، محیط و	
آون ۴۰ درجه سانتی گراد	۴۸
۳-۷-۹- نتایج بررسی پایداری فرمولاسیون نانوامولسیون تیمول ۰/۱ درصد در دمای آون ۴۰	
درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ۷۵ درصد	۴۹
۳-۷-۱۰- نتایج بررسی پایداری فرمولاسیون نانوامولسیون تیمول ۰/۱ درصد در دمای محیط	
(۱۵ تا ۲۵ درجه سانتی گراد)	۴۹
۳-۷-۱۱- نتایج بررسی پایداری فرمولاسیون نانوامولسیون تیمول ۰/۱ درصد در دمای یخچال	
(۲ تا ۸ درجه سانتی گراد)	۵۰
۳-۷-۱۲- نمودار مربوط به بررسی پایداری نانوامولسیون تیمول در سه دمای یخچال، محیط و	
آون ۴۰ درجه سانتی گراد	۵۰
۳-۸-۸- نتایج بررسی آزادسازی	۵۱
۳-۸-۱- نتایج درصد آزادسازی تیمول از محلول در زمان‌های مختلف	۵۱
۳-۸-۲- نتایج درصد آزادسازی تیمول از میکروامولسیون در زمان‌های مختلف	۵۱
۳-۸-۳- نتایج درصد آزادسازی تیمول از نانوامولسیون در زمان‌های مختلف	۵۲
۳-۹- نتایج بررسی کینتیک آزادسازی دارو	۵۳
۳-۱۰- نتایج بررسی اثرات ضد میکروبی	۵۳

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۴-۱- بحث و نتیجه‌گیری	۵۶
۴-۲- پیشنهادات	۶۲

منابع

منابع ٦٤

منابع

- [1] Rutala WA, Weber DJ. Disinfection, sterilization, and antisepsis: An overview. **Am J Infect Control** 2016;44:e1-e6.
- [2] Rutala WA, Weber DJ. Selection of the ideal disinfectant. **Infect Control Hosp Epidemiol** 2014; 35:855-65.
- [3] Mérillon J-M, Riviere C. **Natural antimicrobial agents**. Germany: Springer, 2018: 212-219.
- [4] Gyawali R, Ibrahim SA. Natural products as antimicrobial agents. **Food Control** 2014; 46:412-29.
- [5] Pandey A, Kumar S. Perspective on plant products as antimicrobial agents: A review. **Pharmacologia** 2013; 4:469-80.
- [6] Nagoor Meeran MF, Javed H, Al Taei H, Azimullah S, Ojha SK. Pharmacological properties and molecular mechanisms of thymol: prospects for its therapeutic potential and pharmaceutical development. **Front Pharmacol** 2017; 8:380.
- [7] PubChem. National library of medicine (US), national center for biotechnology information; 2004. PubChem compound summary for CID 6989, Thymol; . 2020 [cited; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thymol>
- [8] Salehi B, Mishra AP, Shukla I, Sharifi-Rad M, Contreras MdM, Segura-Carretero A, *et al.* Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. **Phytother Res** 2018; 32:1688-706.
- [9] Yadav GD, Pathre GS. Novel mesoporous solid superacidic catalysts: activity and selectivity in the synthesis of thymol by isopropylation of m-cresol with 2-propanol over UDCaT-4,-5, and-6. **J Physical Chem A** 2005; 109:11080-8.
- [10] Pivetta TP, Simões S, Araújo MM, Carvalho T, Arruda C, Marcato PD . Development of nanoparticles from natural lipids for topical delivery of thymol: Investigation of its anti-inflammatory properties. **Coll Surf B** 2018; 164:281-90.
- [11] Shen C, Christensen L, Bak S, Christensen N, Kragh K. Immunomodulatory effects of thymol and cinnamaldehyde in chicken cell lines. **J Appl Animal Nut** 2020; 1-10.
- [12] Youssefi MR, Tabari MA, Esfandiari A, Kazemi S, Moghadamnia AA, Sut S, *et al.* Efficacy of two monoterpenoids, carvacrol and thymol, and their combinations against eggs and larvae of the west Nile vector *Culex pipiens*. **Molecules** 2019;24:1867.

- [13] María AC, Celina EM. Efficacy of albendazole in combination with thymol against *Echinococcus multilocularis* protoscoleces and metacestodes. **Acta Trop** 2014; 140:61-67.
- [14] Guo N, Liu J, Wu X, Bi X, Meng R, Wang X, *et al.* Antifungal activity of thymol against clinical isolates of fluconazole-sensitive and-resistant *Candida albicans*. **J Med Microbiol** 2009; 58:1074-9.
- [15] Teixeira APdC, Nóbrega RdO, Lima EdO, Araújo WdO, Lima IdO. Antifungal activity study of the monoterpene thymol against *Cryptococcus neoformans*. **Nat Prod Res** 2018:1-4.
- [16] Najafloo R, Behyari M, Imani R, Nour S. A mini-review of Thymol incorporated materials: Applications in antibacterial wound dressing. **J Drug Deliv Sci Technol** 2020:101904.
- [17] Haque MR, Ansari S, Najmi A, Ahmad MA. Monoterpene phenolic compound thymol prevents high fat diet induced obesity in murine model. **Toxicol Mech Methods** 2014;24:116-23.
- [18] Ribeiro ARS, Diniz PB, Pinheiro MS, Albuquerque-Júnior RL, Thomazzi SM. Gastroprotective effects of thymol on acute and chronic ulcers in rats: The role of prostaglandins, ATP-sensitive K⁺ channels, and gastric mucus secretion. **Chem-Biol Interact** 2016;244:121-8.
- [19] Deng X-Y, Li H-Y, Chen J-J, Li R-P, Qu R, Fu Q, *et al.* Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice. **Behav Brain Res** 2015;291:12-9.
- [20] Gavliakova S, Biringerova Z, Buday T, Brozmanova M, Calkovsky V, Poliacsek I, *et al.* Antitussive effects of nasal thymol challenges in healthy volunteers. **Respiratory Physiology & Neurobiology** 2013;187:104-7.
- [21] Aulton ME, Taylor KM. **Aulton's Pharmaceuticals E-Book: The Design and Manufacture of Medicines**: Elsevier Health Sciences, 2017.
- [22] Allen L, Ansel HC. **Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- [23] Chu LY, Utada AS, Shah RK, Kim JW, Weitz DA. Controllable monodisperse multiple emulsions. **Angew Chem** 2007;119:9128-32.
- [24] Callender SP, Mathews JA, Kobernyk K, Wettig SD. Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery. **Int J Pharm** 2017;526:425-42.

- [25] Jalali-Jivan M, Garavand F, Jafari SM. Microemulsions as nano-reactors for the solubilization, separation, purification and encapsulation of bioactive compounds. **Adv Colloid Interface Sci** 2020;102227.
- [26] Paliwal H, Solanki RS, Chauhan CS, Dwivedi J. Pharmaceutical considerations of microemulsion as a drug delivery system. **J Drug Deliv Ther** 2019;9:661-5.
- [27] Madhav S, Gupta D. A review on microemulsion based system. **Int J Pharm Sci Res** 2011; 2:1888.
- [28] Rai VK, Mishra N, Yadav KS, Yadav NP. Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: Formulation development, stability issues, basic considerations and applications. **J Controlled Release** 2018;270:203-25.
- [29] Singh Y, Meher JG, Raval K, Khan FA, Chaurasia M, Jain NK, *et al.* Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **J Controlled Release** 2017;252:28-49.
- [30] Ng S-F, Rouse JJ, Sanderson FD, Meidan V, Eccleston GM. Validation of a static Franz diffusion cell system for in vitro permeation studies. **Aaps Pharm** 2010; 11:1432-41.
- [31] Du E, Gan L, Li Z, Wang W, Liu D, Guo Y. *In vitro* antibacterial activity of thymol and carvacrol and their effects on broiler chickens challenged with clostridium perfringens. **J Anim Sci Biotechnol** 2015;6:58.
- [32] Zarrini G, Delgosha ZB, Moghaddam KM, Shahverdi AR. Post-antibacterial effect of thymol. **Pharm Biol** 2010;48:633-6.
- [33] Kachur K, Suntres Z. The antibacterial properties of phenolic isomers, carvacrol and thymol. **Crit Rev Food Sci Nutr** 2020;60:3042-53.
- [34] Araya-Contreras T, Veas R, Escobar CA, Machuca P, Bittner M. Antibacterial Effect of *Luma apiculata* (DC.) burret extracts in clinically important bacteria. **Int J Microbiol** 2019;780.
- [35] Patel RB, Patel MR, Bhatt KK, Patel BG. Formulation consideration and characterization of microemulsion drug delivery system for transnasal administration of carbamazepine. **Bull Fac Pharm Cairo Univ** 2013;51:243-53.
- [36] Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. **Adv Drug Del Rev** 2000;45:89-121.
- [37] Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. **Adv Drug Del Rev** 2012;64:175-193.

- [38] Li J, Chang JW, Saenger M, Deering A. Thymol nanoemulsions formed via spontaneous emulsification: Physical and antimicrobial properties. **Food Chem** 2017;232:191-7.
- [39] Espitia PJP, Fuenmayor CA, Otoni CG. Nanoemulsions: Synthesis, Characterization, and Application in Bio-Based Active Food Packaging. **Compr Rev Food Sci Food Saf** 2019;18:264-85.
- [40] Floris I, Satta A, Cabras P, Garau VL, Angioni A. Comparison Between Two Thymol Formulations in the Control of *Varroa destructor*: Effectiveness, Persistence, and Residues. **J Econ Entomol** 2004;97:187-91.
- [41] Samani SM, Moein M, Petramfar P, Zarshenas MM. Development and Assessment of a Gas Chromatographic Based Method for the Quantification of Thymol from Cream Based Formulation. **Curr Drug Disc Technol** 2016;13:77-83.
- [42] Tabilo-Munizaga G, Villalobos-Carvajal R, Herrera-Lavados C, Moreno-Osorio L, Jarpa-Parra M, Pérez-Won M. Physicochemical properties of high-pressure treated lentil protein-based nanoemulsions. **LWT** 2019;101.8-990.
- [43] Guendouzi A, Mekelleche SM, Brahim H, Litim K. Quantitative conformational stability host-guest complex of Carvacrol and Thymol with β -cyclodextrin: a theoretical investigation. **J Incl Phenom Macrocycl Chem** 2017; 89: 55.
- [44] Wu IY, Bala S, Škalko-Basnet N, di Cagno MP. Interpreting non-linear drug diffusion data: Utilizing Korsmeyer-Peppas model to study drug release from liposomes. **Eur J Pharm Sci** 2019;138:105026.
- [45] Technology NIOsa. Standard FTIR spectrum of thymol. 2021 [cited 2021 January 11]; Available from: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C89838&Units=SI&Mask=80#IR-Spec>
- [46] SpectraBase. Standard FTIR spectrum of beta-cyclodextrin. 2021 [cited 2021 January 11]; Available from: <https://spectrabase.com/spectrum/AMwUcaz3kY>.
- [47] Marchese A, Orhan IE, Daglia M, Barbieri R, Di Lorenzo A, Nabavi SF, *et al.* Antibacterial and antifungal activities of thymol: A brief review of the literature. **Food Chem** 2016;210:402-14.
- [48] Angelo T, Pires FQ, Gelfuso GM, da Silva JKR, Gratieri T, Cunha-Filho MSS. Development and validation of a selective HPLC-UV method for thymol determination in skin permeation experiments. **J Chromatogr B** 2016;1022:81-6.

- [49] Najafloo R, Behyari M, Imani R, Nour S. A mini-review of Thymol incorporated materials: Applications in antibacterial wound dressing .**J Drug Deliv Sci Technol** 2020;60:101904.
- [50] Milovanovic S, Markovic D, Aksentijevic K, Stojanovic DB, Ivanovic J, Zizovic I. Application of cellulose acetate for controlled release of thymol. **Carbohydr Polym** 2016; 147:344-53.
- [51] Liu T, Kang J, Liu L. Thymol as a critical component of *Thymus vulgaris* L. essential oil combats *Pseudomonas aeruginosa* by intercalating DNA and inactivating biofilm. **LWT** 2021;136:110354.
- [52] Althunibat OY, Qaralleh H, Al-Dalin SYA, Abboud M, Khleifat K, Majali IS, *et al.* Effect of thymol and carvacrol, the major components of *Thymus capitatus* on the growth of *Pseudomonas aeruginosa*. **J Pure Appl Microbiol** 2016; 10:367-74.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم فاطمه زنگنه دانشجوی داروسازی ورودی ۹۲ به شماره ۱۲۵۷
تحت عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و اثرات ضد میکروبی محلول، میکروامولسیون و نانوامولسیون تیمول

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر مهدی انصاری

دکتر فریبا شریفی فر

دکتر محمدحسن مصحفی

استاد (اساتید) مشاور:

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر غلامرضا دهقان

۲- دکتر میترا مهربانی

در تاریخ ۹۹/۱۱/۱۳ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۸/۸۲
(با حروف) همواره در دسترس است به تصویب رسید.

دکتر میترا مهربانی
معاون پژوهشی دانشکده

محمد رضا نخعی
کارشناس اداره پایان نامه

۹۹/۱۱/۱۳

دکتر باقر امیرحیدری
رئیس دانشکده

